

## 塩酸ミルナシプランの経鼻投与後の体内動態と中枢神経系への送達に関する研究

○加藤 卓也<sup>1</sup>、夏目 秀視<sup>1</sup>

(1城西大学)

【目的】うつ状態ならびに抑うつ気分は、うつ病をはじめとする精神科領域の疾患の中で最も一般的に認められる症状の一つである。世界保健機構は、うつ病患者は全世界に約 1 億 2000 万人、日本において約 600 万人と報告している。しかし、現在市販されている抗うつ薬では、消化器障害が起こること、2～4 週の反復服用後でなければ臨床上の抗うつ効果が出現しないことが問題となっている。その効果は脳内濃度がある程度高まるまで現れないと考えられ、抗うつ薬の中枢神経系への移行性を高めることが望まれている。脳と鼻腔は解剖学的に近傍に位置しており、鼻腔とくも膜下腔との直接的なつながりを示す数多くの報告がなされている。そこで本研究では、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である塩酸ミルナシプランを用い、中枢移行選択的 transnasal delivery system の可能性について薬動学的及び薬力学的に調べた。

【方法】経鼻投与実験：Hirai らの in vivo 鼻腔内投与実験法に従い、麻酔下（ウレタン）、雄性 Wistar rat に手術を施した。ラットの右鼻腔内にシリコンチューブを連結させたマイクロシリンジを用いて塩酸ミルナシプラン溶液を投与し、経時的に左頸静脈より 0.2 mL ずつ採血した。十二指腸内投与実験：麻酔下、雄性 Wistar rat の腹部を正中線に沿って切開し、十二指腸下部を結紮し、上部より塩酸ミルナシプラン溶液を投与し、経時的に左頸静脈より 0.2 mL ずつ採血した。静脈内単回投与実験：麻酔下、雄性 Wistar rat の右頸静脈から塩酸ミルナシプラン溶液を bolus 投与した。経時的に左頸静脈より 0.2 mL ずつ採血した。CSF 採取法：CSF を Chou & Levy の方法に従い、一定時間経過した後大槽穿刺法にて約 150  $\mu$ L 採取した。データ解析：得られたデータをモーメント法により解析した。また、鼻腔内から CSF への直接的な移行を評価するため CSF 採取時の血中濃度に対する CSF 中濃度の比 (C/P) を算出した。経鼻投与後の強制水泳試験評価：強制水泳試験は、Porsolt らの方法に従った。コンディショニングセッション（15 分間）とテストセッション（5 分間）の 2 セッションで強制水泳を負荷した。コンディショニングセッション終了後、及びテストセッション開始 1 時間前にエーテルで麻酔し、生理食塩液、0.5%キトサン溶液、塩酸ミルナシプラン生理食塩液、0.5%キトサンを含む塩酸ミルナシプラン溶液をそれぞれ経口及び経鼻投与した。

【結果及び考察】鼻腔内に塩酸ミルナシプランを投与すると、素早く血漿中濃度は立ち上がり、十二指腸内投与よりも吸収速度は速かった。一方、最高 CSF 中濃度は経鼻投与で最も高く、各投与方法の時間における C/P を比較すると、静脈内投与後、十二指腸内投与後の C/P はほぼ一定であったのに対し、経鼻投与後 30 分まで他の投与経路と比べ有意に大きかった。このことから、塩酸ミルナシプランは経鼻投与初期において鼻腔から CSF へ直接送達される可能性が示された。強制水泳試験において、塩酸ミルナシプランを経口又は経鼻投与すると用量依存かつ有意に無動時間が短縮された。さらに、粘膜付着性物質として知られているキトサンを添加し投与すると、同用量の経口投与と比べて統計学的に有意な薬理効果が得られ、強い無動時間の短縮が認められた。以上の結果より、塩酸ミルナシプランの経鼻投与は、脳内移行性、血中移行性の観点から優れた投与方法であり、キトサンを添加することでより高い薬理効果の期待できる中枢移行選択的 transnasal delivery system となることが示唆された。